33410
Lane Medical Library 1872

Ueber

die physiologischen Wirkungen des Apomorphins.

Inaugural-Dissertation

mit Genehmigung

der medicinischen Facultät

der vereinigten Friedrichs-Universität

Halle-Wittenberg

zur Erlangung der Doctorwürde

in der Medicin und Chirurgie

zugleich mit den Thesen öffentlich vertheidigt

am

7. August 1872 — Vormittags 12 Uhr

von

Max Quehl

aus Schwedt a. d. Oder

gegen

Paul Freygang, DDr. med.
Adolf Schmidt, Cand. med.

Halle,

Plötz'sche Buchdruckerei.

Dem Herrn

Dr. Koehler,

Privatdocenten hiesiger Universität,

der mich bei meiner Arbeit mit so ausserordentlicher Freundlichkeit unterstützte,

in Dankbarkeit und Verehrung gewidmet.

Das Studium des Zusammenhanges zwischen chemischer Zusammensetzung und physiologischer Wirkung der Arzneikörper hat, wiewohl erst von der modernen Pharmakologie in Angriff genommen und noch immer in der Phase seiner ersten Entwickelung befindlich, bereits zu zwei epochemachenden Fortschritten der Therapie und Praxis: der Einführung des Chloralhydrates in letztere und der Entdeckung der Brechwirkung des Apomorphins, welches letztere den in der Folge mitzutheilenden Untersuchungen zum Gegenstande dient, geführt. Indem Oscar Liebreich durch Experimente an Thieren zu constatiren suchte, ob sich die Wirkung des von Liebig bereits dargestellten Chloralhydrates aus derjenigen der bekannten Zersetzungsproducte genannten Körpers bei Contakt mit Alkali — Chloroform und Ameisensäure — combinire, entdeckte er die hypnotischen Wirkungen des Chloralhydrates, welche dieses Mittel zu einer unschätzbaren Bereicherung der modernen Materia medica stempeln.

Vorangegangen und fast gleichzeitig mit Liebreichs Entdeckung erfolgt war diejenige der Veränderung der physiologischen Wirkung der Alkaloide durch Verbindung derselben mit chemischen Atomcomplexen, namentlich Jodmethyl, Jodäthyl u. s. w. Nachdem bereits Schroff und Stahlschmidt Ähnliches am Methylstrychnin wahrgenommen, war es Crum Brown und Fraser [1]), Richardson [2]), Jolyet und Cahours [3]), vorbehalten nachzuweisen, dass Jodmethyl-Strychnin, Brucin u. s. w. nicht mehr nach Art des Strychnins, sondern genau so wie Curare auf den Thierkörper einwirken. Therapeutische Anwendung ist von den nur toxikologisch studirten Jodmethyl-

[1]) Journal of Anatomy and Physiol. III p. 224. May 1868.

[2]) Abstract of the Report of the British Association for the advancement of Science 1868.

[3]) Comptes rendus LVI Nr. 22 p. 1131. 1868.

und Jodäthylverbindungen des Strychnins, Morphins, Codeins, Nikotins, des Äthylconiins und Diäthylconiinjodürs (Cahours) meines Wissens bisher nicht gemacht worden.

Ebenso nun, wie sich die physiologische Wirkung der Alkaloide durch Verbindung oder Addition derselben mit chemischen Atomcomplexen (welche Addition im chemischen Sinne Fraser mit Verminderung der Condensation d. h. unvollkommener Sättigung, z. B. des Stickstoffes in den Ammoniaken (worin er dreiwerthig auftritt), in Zusammenhang bringt) ändert, wird dieselbe, wenn O und H Moleküle aus der ursprünglichen Verbindung austreten, sehr wesentlich modifizirt. Ein in die Augen fallendes Beispiel hierzu liefert das Apomorphin (d. ist Morphin, aus welchem 2 H und 1 O ausgetreten sind), welches nun nicht mehr analgesirend und hypnotisirend, wie das Morphin, sondern Brechen erregend wirkt unter Bedingungen, deren näherer Aufklärung nachstehende Zeilen gewidmet sind. Da dem Apomorphin als Brechmittel voraussichtlich in der nächsten Zukunft schon der erste Platz gebühren dürfte, so hofft Verfasser mit der Auswahl seines Dissertationsthemas keinen Fehlgriff gethan zu haben.

In Liebigs Annalen der Chemie (1845. Band. 55. pag. 96.) theilte bereits A. L. Arppe die Auffindung eines Zersetzungsproductes des Morphins mit, welches später (1869) von Matthiessen und Wright[1]) aufs Neue dargestellt, Apomorphin benannt und eingehender studirt wurde. Matthiessen und Wright entdeckten hierbei die stark Brechen erregende Wirkung dieses neuen Stoffes, welche von allen späteren Experimentatoren, und auch vom Verfasser bestätigt gefunden wurde. Zunächst theilten S. Gee und Pierce (welcher letztere die von Gee angegebenen Dosen bedeutend herabsetzte) mit, dass 0,004 Grm. beim Erwachsenen und 0,0015 Grm. bei Kindern Erbrechen hervorrufen. Pierce empfahl daher zuerst das Apomorphin als Brechmittel bei Pneumonie, Croup, Vergiftung, Trunkenheit etc., hob die Sicherheit und Vollständigkeit seiner ohne bedeutende Nausea eintretenden Wirkung hervor und stellte die Vermuthung

---

[1]) Proceedings of the Royal Society XVIII. 455.

auf, dass die Brechen erregende Wirkung des Morphins bei subcutaner oder interner Applikation auf einer Beimengung von Apomorphin beruhe. Die genannten Beobachter experimentirten mit Apomorphium hydrochloratum, welches durch Einwirkung von Chlorwasserstoffsäure auf Morphin in zugeschmolzenen Röhren entsteht. Das Apomorphinum purum: C_{17} H_{17} NO_2 wird durch Alkali aus dem Apomorphium hydrochloratum abgeschieden; leider ist dasselbe jedoch so unbeständig, dass man sich vorläufig besser des salzsauren Apomorphins bedienen dürfte.

Neuerdings haben sich ferner besonders V. Siebert (Inaugural-Dissertation. Dorpat, 1870), Dr. Franz Riegel und Dr. Rudolf Böhm zu Würzburg, deren Arbeiten mir vorliegen, mit dem Apomorphin beschäftigt, und ergab sich aus ihren Versuchen, dass hypodermatisch die minimale (Brechen erregende) Dosis für Katzen etwa 20 Milligramm, für Hunde 1, ganz sicher 2, in einigen Fällen sogar nur $^1/_2$ Milligrm., und für den Menschen 6 bis 7 Milligrm. beträgt. Die Vorzüge, welche sich bei der Anwendung des Apomorphins im Vergleich mit den übrigen Emeticis herrausstellten, waren so hervorragend, dass die Verfasser dasselbe unbedingt für das beste Brechmittel erklären zu müssen glaubten. Sie gingen dabei auf die bekannte Thatsache ein, dass die bisher gebräuchlichen Emetica: Tartarus stibiatus, Ipecacuanha, Cuprum sulfuricum, abgesehn von der häufig protrahirten und quälenden Nausea, oft nicht allein Erbrechen, sondern zugleich heftige gastrische Erscheinungen mit Diarrhöe u. s. w. hervorrufen, und man sie deshalb, wo irgendwelche Reizzustände des Magens und Darmkanals vorhanden sind (namentlich ihre Anwendung bei Kindern in den ersten Lebensjahren wegen der bei diesen bestehenden Neigung zu heftigen Darmkatarrhen), gern vermeidet. Die Verfasser constatirten, dass von diesen Erscheinungen beim Gebrauch des Apomorphins keine einzige hervortritt. Ich selbst kann mich auf Grund meiner Versuche ihren Angaben anschliessen, bemerke jedoch, dass ich bei einer Reihe von etwa 50 Versuchen an Hunden nur zweimal nach subcutaner Applikation des Apomorphium hydrochloratum

äuserst geringe diarrhoische Ausleerungen eintreten sah. Ob in diesen Ausnahmefällen die Diarrhöe nicht vielleicht in andern Verhältnissen ihren Grund hatte, muss ich vorläufig dahingestellt sein lassen.

Als Vorzüge des Apomorphins vor den sonst gebräuchlichen Brechmitteln haben wir also nach den Ergebnissen der vorgenannten Forscher, mit denen auch meine Untersuchungen im Wesentlichen übereinstimmen, folgende anzusprechen:

1.) Das Apomorphin wirkt in äusserst kleinen Dosen; eine Eigenschaft, welche begreiflicherweise gerade für die subcutane Applikation von grosser Wichtigkeit ist.

2.) Die Dosirung gestattet einen ziemlich grossen Spielraum; doch wird man gut thun, nicht über mittlere Dosen hinauszugehen, da bei allzu grossen Gaben, wie ich später zeigen werde, die gewünschte Brechwirkung ausbleibt und statt derselben erst im Verlaufe von 12 bis 24 Stunden wieder verschwindende Intoxikationserscheinungen auftreten.

3.) Die Möglichkeit der Anwendungsweise in der Form der subcutanen Injection, durch welche das Mittel selbst bei Stupor und Bewusstlosigkeit, sowie bei Krankheiten, die das Schlingen unmöglich machen, zur Wirkung gelangt.

4.) Die Sicherheit und die Schnelligkeit der Wirkung; letztere tritt nach 4 bis 20 Minuten ein.

5.) Die nur kurze Zeit dauernde Nausea und das Fehlen unangenehmer Nebenwirkungen.

6.) Die schnell eintretende Euphorie.

Vorliegende Arbeit hat nun nicht allein den Zweck, die von Siebert in so vorzüglicher Weise angestellten Versuche über die physiologische Wirkung des Apomorphins zu wiederholen, sondern auch, nachdem der Einfluss des Apomophins auf die Cirkulation von den vorgenannten Forschern eingehend studirt und erörtert worden ist, dadurch zu ergänzen und zu vervollständigen, dass den durch das Apomorphin im Gebiete der motorischen, sensiblen und vasomotorischen Nerven etwa gesetzten funktionellen Störungen ganz besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Gscheidlen's einschlägige Versuche über

das Morphin[1]) dienten Verf. hierbei als Muster nnd wird er die Resultate des genannten Forschers mit den eigenen, auf Apomorphin bezüglichen, wiederholt zu vergleichen Gelegenheit finden. Auch mit Hilfe des Myographions wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, welche zwar negative Resulate lieferten, jedoch, sofern sie unsere Kenntniss über die Wirkung des Apomorphins zu erweitern geeignet sind, nicht ganz mit Stillschweigen zu übergehen sein dürften. Bevor ich mich dem Hauptthema meiner Untersuchungen, dem Studium der Nervenwirkung des Apomorphins, zuwende (vgl. den zweiten Theil), habe ich mich mit den chemischen Eigenschaften (behufs Feststellung der Identität des von mir benutzten Präparates mit dem der früheren Experimentatoren), den physiologischen Wirkungen des Apormorphins im Allgemeinen und der Fesstellung der Dosenhöhe bei Beibringung des Mittels von verschiedenen Applikationsstellen aus eingehender beschäftigt, und finden sich die Resultate dieser meistens zur Controle der oben angeführten Autoren angestellten Experimente in nachstehendem ersten Theile zusammengestellt.

I. Controlversuche.

Meine Versuchsthiere waren Hunde von 3 bis 7 Kilogrm. Gewicht. Sommerfrösche, die ich anfänglich benutzte, erwiesen sich als unbrauchbar, da sie niemals nach dem Mittel erbrachen (Ebenso erfolglos war ein Versuch mit Tartarus stibiatus bei einem Frosch). Ich kann somit nach meinen Erfahrungen den alten Glauben, dass Frösche ziemlich leicht erbrechen, nicht theilen. Das Präparat, mit welchem ich experimentirte, war salzsaures Apomorphin, und benutzte ich zu den subcutanen Injektionen eine Lösung von 1 : 50. Erwähnt sei hier noch, dass allerdings, wie dies auch Siebert mittheilt, sehr schnell eine Farbenänderung der Lösung, welche schliesslich eine schwarzgrüne Flüssigkeit darstellt, eintritt, dass jedoch diese Farbenwandelung der Wirkung des Mittels durchaus kein-

[1]) Mittheilungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Würzburg III Heft p. 1—66 1868.

en Abbruch thut, was daraus ersichtlich wird, dass ich dieselbe Lösung 6 Wochen hindurch brauchte und noch bis zuletzt durch gleiche Dosen wie Anfangs die gewünschte Wirkung erzielte.

Bevor ich nun zu den Versuchen selbst übergehe, sei es mir gestattet, einiger ziemlich scharfen Reaktionen des Apomorphium hydrochloratum, die ich in Siebert's Arbeit nicht mitgetheilt finde, die aber möglicherweise schon in den mir im Original nicht zugänglichen Arbeiten von Matthiessen und Wright Aufnahme gefunden haben, Erwähnung zu thun. Vermischt man eine Apomorphinlösung mit:

1.) Rhodankalium, so entsteht ein weisser, käsiger, voluminöser Niederschlag, der in der Hitze löslich ist;

2.) Ferrocyankalium, so wird die Lösung rothgelb, feinflockig, opalisirend, scheidet sich beim Kochen noch deutlicher aus, ballt sich zusammen und wird lauchgrün;

3.) Ferridcyankalium, so bildet sich ein weisser, käsiger Niederschlag (ähnlich wie Quecksilberniederschläge), unlöslich beim Kochen und sich, während er sich zusammenballt, violetschwärzlich färbend;

4.) Tannin, so ensteht ein gelbgrünlicher, in der Kochhitze unlöslicher, und sich später in grösseren Flocken langsam abscheidender Niederschlag;

5.) Goldchlorid, so resultirt ein schön purpurrother und dem beim Versetzen einer Zinnsalzlösung mit Goldlösung entstehenden gleichender dicker Niederschlag; bei grosser Verdünnung ist derselbe ziemlich leicht löslich, und nimmt beim Kochen eine dunklere, mehr braunrothe Nuançe an;

6.) Pikrinsalpetersäure, so entsteht selbst in der grössten Verdünnung ein citronengelber, voluminöser und in der Siedehitze wieder löslicher Niederschlag;

7.) Cuprum sulfuricum, so tritt eine weissbläuliche, beim Kochen saftgrün werdende Trübung hervor;

8.) Jodjodkalium, so erhält man einen blutrothen, beim Kochen wieder verschwindenden Niederschlag;

9.) Zinnchloruer, so entsteht ein weisser, beim Kochen löslicher Niederschlag;

10) Zinkacetat, so wird ein leichter beim Kochen sofort wieder verschwindender Niederschlag erzeugt;

11) Bleiessig, so tritt nach längerem Stehen eine grünliche Trübung ein;

12) Arseniger Säure, so erhält man keinen Niederschlag, sondern nur eine grünliche Trübung;

13) Essigsaurem Baryt, so resultirt eine sehr leichte weissliche Trübung und nach längerem Stehn ein grünlicher Niederschlag.

Nachdem ich sodann die von Siebert angegebenen Reaktionen nachgemacht und in übereinstimmender Weise erhalten hatte, konnte ich mich von der Identität des von mir benutzten Präparates mit dem von Siebert und später von Riegel und Böhm angewandten englischen Apomorphium hydrochloratum überzeugt halten und ging hiernach zu einer vergleichend experimentellen Feststellung der zur Hervorrufung der Brechwirkung erforderlichen Dosis bei verschiedenen Applikationsweisen über.

Abgesehen von der Applikation per vaginam, die ich bei einer Hündin versuchte, sowie von der Einreibung einer starken Apomorphinsalbe in die äussere Haut (Beides erfolglos), habe ich das Mittel in vier verschiedenen Anwendungsformen wirksam gefunden. Die vorzüglichste von diesen ist und bleibt

1) die subcutane Injektion; sie wirkt sicher und in den kleinsten Dosen. Meine Hunde erbrachen öfters schon nach $^1/_2$ Milligrm., sicher nach 1 bis 2 Milligrm. und zwar nach durchschnittlich 4 bis 6 Minuten. Injizirte ich bedeutend stärkere Dosen, etwa 2 Centigrm., so trat das Erbrechen, ebenso wie bei den Siebert'schen Versuchen, etwas schneller und stürmischer ein. Kein Erbrechen, dagegen ziemlich prononcirte Intoxikations Erscheinungen traten nach 2 Decigrm. ein, während nach 1 Decigrm. noch heftiges Erbrechen mit bedeutenden und lange Zeit anhaltenden Depressions-Erscheinungen erfolgte.

2) Die Ingestion per os; das Apomorphin wurde den Thieren in Pulverform eingeblasen. Hier wirkte 1 Centigrm. sehr unsicher, oft gar nicht; einmal kam es schon nach 5 Minuten, ein anderes Mal erst nach 30 Minuten zum Erbrechen.

Sicher wirkten erst 3 bis 4 Centigrm., nach deren Applikation zunächst bedeutende Salivation und nach etwa 3 Minuten Erbrechen eintrat.

3) Beibringung per anum mittelst einer Canüle; bei diesem Verfahren konnte ich erst durch 6 Centigrm. nach 5 Minuten Wirkung erzielen, und trat ausserdem fast regelmässig nach der Anwendung sehr bald Laxiren ein. Letzteres war zum Theil jedenfalls schon durch den mechanischen Reiz der in das Rectum eingeführten Canüle hervorgerufen. Vielleicht dürfte dieser Umstand die unsichere Wirkung des per anum applizirten Mittels und die Nothwendigkeit stärkerer Dosen bedingen, da ja sonst bekanntlich vom Rectum aus Flüssigkeiten in vorzüglicher Weise resorbirt werden.

4) Wurde das Mittel in Lösung auf die Zungenschleimhaut gebracht, so trat die Wirkung ebenfalls erst auf stärkere Dosen (1 bis 2 Centigrm.) und nach etwa 7 Minuten ein. Dass die Zungenschleimhaut resorbirt, ist ja längst bekannt, und hat man von dieser Thatsache z. B. bei der Applikation des Oleum Crotonis in gleicher Weise therapeutische Anwendung gemacht, um bei Undurchgängigkeit des Oesophagus und bei zu vermeidender Reizung des Darmkanals Stuhlgang hervorzurufen.

Nach dem eben Bemerkten lässt sich also das Verhältniss der sicher wirkenden Dosen bei jenen 4 Anwendungsformen etwa in folgender Weise zusammenstellen:

Apomorphin bewirkt Erbrechen

1) subcutan injicirt zu 1 bis 2 Milligrm.,

2) per os beigebracht zu 3 bis 4 Milligrm.,

3) per anum eingeführt zu 6 Centigrm.,

4) auf die Zungenschleimhaut applizirt zu 1 bis 2 Centigrm.

Wenn es ferner erlaubt ist, vom Thier auf den Menschen zu schliessen, so würden sich bei diesem die Verhältnisszahlen aproximativ folgendermassen gestalten:

Apomorphin ruft Erbrechen hervor:

1) subcutan injicirt (nach den obengenannten Forschern) zu 6 bis 7 Milligrm.,

2) per os beigebracht zu 12 bis 18 Centigrm.,

3) per anum eingeführt zu 18 bis 36 Centigrm.,

4) auf die Zungenschleimhaut applicirt zu 6 bis 7 Centigrm., und muss es weiteren Untersuchungen überlassen bleiben, diese Dosirung zu bestätigen, event. zu berichtigen.

Aus einer grösseren Reihe von circa 50 einschlägigen Versuchen sei es mir nun gestattet, nachstehende 6 zum Beleg für die Stichhaltigkeit der oben aufgestellten Sätze im Detail mitzutheilen; Temperatur und Puls, welche zu wiederholten Malen bei den Versuchen, jene im Rectum, dieser an der Femoralis untersucht wurden, boten so wenig Abweichungen von der Norm, dass ich es unterlasse, dieselben hier zu berücksichtigen, zumal da sie bereits von Siebert auf das Genaueste beobachtet und ebenfalls von dem physiologischen Verhalten nicht abweichend erfunden worden sind.

I. Subcutane Injection.

Unter circa 30 in dieser Weise an Hunden ausgeführten Versuchen wähle ich folgende aus:

Erster Versuch (Doppel-Versuch).

Ein männlicher Pudel von 4 Kilogrm. 236 Grm. und eine Wachtelhündin von 3 Kilogrm. Gewicht werden zu gleicher Zeit benutzt. Beiden werden 2 Milligrm. subcutan in die Bauchhaut injicirt.

4 Uhr 18 Minuten — Injektion von 2 Milligrm.

Die Thiere verhielten sich darauf, wie folgt:

	Hund.	Hündin.
4 Uhr 19 Min.	leckt öfters.	gähnt häufig.
„ 20 „	Nausea, Schwanken auf der hintern Extremität.	Lecken, Defaecation.
„ 22 „	Erbrechen.	Erbrechen.
„ 23 „	Erbrechen.	Erbrechen.
„ 23 „	30 Sec. Erbrechen.	
„ 25 „	Erbrechen.	Nausea.
„ 25 „	30 Sec.	Erbrechen.
„ 26 „	Erbrechen.	Nausea.
„ 27 „	2maliges Erbrechen.	Nausea, Schwanken und Taumeln.
„ 28 „		Erbrechen.

	Hund.	Hündin.
4 Uhr 29 Min.	2maliges Erbrechen.	Nausea.
„ 32 „	Erbrechen.	Nausea.
„ 34 „	Nausea von sehr kurzer Dauer.	Erbrechen.
„ 41 „	liegt still da, die Füsse gestreckt.	schwache Nausea.
„ 45 „	schliesst die Augen wie ermüdet.	
„ 51 „		Defaecation.
„ 55 „	erhebt sich schwankend, Erbrechen.	

5 Uhr 15 Min. Beide recken sich oft, laufen herum und fühlen sich scheinbar wohl.

Zweiter Versuch (Doppelversuch).

Die beiden zum vorhergehenden Versuche benutzten Hunde bekommen in die Rückenhaut um 10 Uhr 44 Min. je $^1/_2$ Milligrm. injicirt und zeigen darauf folgendes Verhalten:

	Hund.	Hündin.
10 Uhr 47 Min.	Beide lecken öfters.	
„ 48 „	Nausea	
„ 49 „		Nausea.
„ 49 „	30 Sec. Erbrechen.	
„ 50 „		StärkereNausea, gleich darauf Erbrechen.
„ 54 „	Beide strecken sich oft, folgen dem Rufe sofort und wedeln freudig mit dem Schwanze.	
„ 57 „		Schwache Nausea.
11 Uhr 7 Min.	Beide haben noch einmal ganz schwache Nausea, wobei sie leicht schwankend dasitzen.	
„ 8 „	Beide recken sich und springen gelockt an uns empor.	
„ 15 „	Beide fühlen sich scheinbar wohl und laufen, wenn auch besonders auf den hinteren Extremitäten noch etwas unsicher, im Zimmer herum.	

II. Applicatien per os.

Aus zehn einschlägigen Experimenten wähle ich folgende zwei aus:

Dritter Versuch (Doppelversuch).

Dieselben Hunde bekommen als Pulver in das Maul eingeblasen um 5 Uhr 23 Min. je 5 Centigrm. Ihr Verhalten ist folgendes:

	Hund.	Hündin.
„ 26 „	Erbrechen ohne ausgesprochene Nausea, gleich darauf sich wiederholend.	Starke Salivation, häufiges Lecken.
„ 27 „	Erbrechen.	Nausea.
„ 27 Min. 30 Sec.	Erbrechen.	
„ 28 „	Erbrechen.	Erbrechen.
„ 29 „		Erbrechen.
„ 30 „	legt sich ermüdet nieder.	
„ 31 „	Erbrechen.	Nausea, gleich darauf Erbrechen.
„ 33 „		Nausea; taumelt beim Versuch zu gehn stark hin und her.
„ 35 „		Erbrechen.
„ 45 „		2maliges Erbrechen.

6 Uhr Min. Beide fühlen sich noch unsicher auf den Füssen; Der Hund frisst mit Appetit.

„ 6 „ Beide springen vergnügt umher; auch die Hündin frisst etwas.

Vierter Versuch (Doppelversuch).

Beiden Hunden werden um 10 Uhr 10 Min. 3 Centigrm. in das Maul geblasen und zeigen sie danach folgendes Verhalten:

	Hund.	Hündin.
10 Uhr 11 Min.		Starke Salivation.
„ 12 „	Beide lecken oft.	
„ 13 „	Erbrechen.	
„ 14 „	Erbrechen.	Nausea.
„ 15 „	Erbrechen.	
„ 16 „	Erbrechen.	Erbrechen.
„ 18 „		Erbrechen.
„ 20 „	Erbrechen.	
„ 21 „	Erbrechen.	

Bald darauf erholten sich beide Thiere sichtlich und trat um 10 Uhr 40 Min. vollständige Euphorie ein.

1 Centigrm. auf dieselbe Weise beigebracht, hatte nur in zwei Fällen Erfolg, für gewöhnlich blieb derselbe aus.

III. Application per anum.

Aus 8 in dieser Weise angestellten Experimenten wähle ich nachstehendes aus.

Fünfter Versuch (Doppelversuch).

Beiden Hunden wird mittelst einer Canüle eine Apomorphinlösung in das Rectum eingespritzt. Um das Herausfliessen zu verhindern wird der After kurze Zeit zugehalten. Nachdem um 11 Uhr 51 Min. jedem Versuchsthiere 6 Centigrm. eingespritzt worden sind, verhalten sie sich, wie folgt:

	Hund.	Hündin.
Beide liegen nach der Application still da, gähnen und lecken öfters.		
11 Uhr 56 Min.	2maliges Erbrechen.	2maliges Erbrechen.
„ 57 „	2maliges Erbrechen.	
„ 58 „	2maliges Erbrechen.	Wiederholtes Laxiren dünner gelber schaumiger Massen.
„ 59 „	Nausea, gleich darauf Erbrechen.	Erbrechen.
12 Uhr Min.		Erbrechen.
„ 1 „	Erbrechen.	
„ 2 „		Starke Nausea.
„ 3 „	Erbrechen.	Erbrechen.
„ 4 „	Erbrechen.	Schwache Nausea, häufiges Lecken.
„ 6 „	Nausea.	Erbrechen.
„ 7 „	Erbrechen.	
„ 10 „	Erbrechen.	Schwache Nausea.
„ 17 „	Scheint sich angegriffen zu fühlen, legt sich und schliesst die Augen.	Scheint wohl zu sein.
„ 36 „	Erhebt sich; Erbrechen.	Springt vergnügt im Zimmer herum.

12 Uhr 53 Min. Beide fressen mit gutem Appetit.

Eine Dosis von 5 Centigrm. erwies sich nur einmal als wirksam, sonst zu wiederholten Malen als unwirksam. Es erfolgte darauf gewöhnlich kein Erbrechen, dagegen eine sehr protrahirte Nausea und, wenn auch nicht regelmässig, so doch öfters, wiederholtes Laxiren.

IV. Application auf die Zungenschleimhaut.

Dieselbe wurde nur dreimal versucht und hebe ich betreffs derselben folgende Beobachtung hervor:

Sechster Versuch.

Beiden Hunden wird das Maul geöffnet und die Zunge etwas hervorgezogen; auf die letztere wird sodann die concentrirte Lösung vorsichtig aufgegossen, und zwar erhält auf diese Weise um

4 Uhr 39 Min. Der Hund 1 Centigrm. Die Hündin 5 Milligr.

Beide saliviren gleich darauf stark.

„ 46 „ 2maliges Erbrechen. Gähnt und reckt sich.

„ 51 „ Nausea längere Zeit andauernd.

5 Uhr 15 Min. Vollständige Euphorie bei beiden Thieren, die Hündin hat nicht erbrochen.

Ich schliese hieran einige die früheren Beobachtungen erweiternde und vervollständigende Angaben über die Wirkungsweise des Apomorphins in sehr grossen Dosen und über die in den Leichen von apomorphisirten Thieren zu beobachtenden anatomischen Veränderungen. Alle früheren Experimentatoren haben die Wirkung des genannten Mittels bei Anwendung verhältnissmässig kleiner Dosen studirt, und sind die hiernach zu beobachtenden Erscheinungen von denselben in so richtiger und vollständiger Weise beschrieben worden, dass ich, wie auch die vorstehenden Versuche ausweisen, das von ihnen entworfene Bild der Apomorphinwirkung in keinem einzigen wesentlichen Punkt zu ergänzen wüsste. Auf Anregung des Herrn Dr. Köhler hierselbst habe ich mir dagegen die Frage nach der Höhe der toxisch-lethalen Dosis des Apomorphins vorgelegt und zu diesem Behufe die injicirten Apomorphinmengen bis zu der, etwa 2 Grm. Opium (per os beigebracht) entsprechenden Höhe von 2 Decigrm. erhöht. Weiter bin ich nicht

gegangen und glaube mich auf Grund meiner Versuche zu dem Schluss berechtigt, dass wir durch ein Mittel, welches zu 2 Decigrm. subcutan injicirt bei Hunden zwar die sogleich zu schildernden Intoxikationserscheinungen (wesentlich different von den bei Anwendung kleiner Dosen zu beobachtenden Symptomen) hervorruft, aber keineswegs den Tod herbeiführt, sehr wahrscheinlich bei Menschen lethal verlaufende Intoxikationen auch bei unvorsichtiger Ueberschreitung der Brechdosis überhaupt nicht hervorzurufen im Stande sein dürften, eine Thatsache, welche das in Rede stehende Morphinderivat zu einem der therapeutisch interessantesten Agentien stempelt.

Die Intoxikationserscheinungen sind, wie wir gleich sehen werden, mit den Symptomen der Brechwirkung des Apomorphins sorgfältig auseinander zu halten und ist betreffs derselben im Voraus die weitere, bisher noch nirgends erwähnte Thatsache hervorzuheben, dass nur kleine Apomorphindosen (bei 1 Decigrm. erfolgte die Wirkung erst nach Verlauf einer Stunde) Erbrechen bewirken, grosse dagegen nicht. Die nach Injektion von 2 Decigrm. beobachteten Erscheinungen sind dagegen in erster Linie Betäubung, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, Parese der hinteren Extremitäten. Während, wie bereits bemerkt, das Erbrechen ganz ausbleibt, drehen sich die mit grossen Dosen vergifteten Hunde laut heulend im Kreise herum, brechen oft auf den sie nicht tragen wollenden Hinterfüssen zusammen und jagen scheu und wie von innerer Angst getrieben immer und immer wieder in ausgesprochenen schnellen Manège-Bewegungen durch das Zimmer. Dazwischen stürzen sie alle Augenblicke zusammen und machen mit allen vier Füssen Bewegungen, die den bei Pikrotoxin-Vergiftung auftretenden (Falk'schen) Schwimmbewegungen nicht unähnlich sehen. Ausserdem fand ich dabei öfters die Pupillen erweitert und die Conjunctivalgefässe stark injizirt. Indem ich mir die Mittheilung derartiger Versuche für eine spätere Zeit vorbehalte, füge ich nur hinzu, dass die Thiere nach 2 Decigrm.-Gaben in der Regel 2 Tage lang keine Lust zum Fressen zeigten, fast beständig lagen und überhaupt sehr deprimirt aussahen. Endlich will

ich gleich hier erwähnen, dass es mir nie gelang, in dem nach solchen starken Dosen aufgefangenen Urin selbst mit den schärfsten Reagentien Apomorphin nachzuweisen. Betreffs der äusserlich leicht erkennbaren Erscheinungen nach der Applikation des Apomorphins kann ich im Wesentlichen auf das in Siebert's Arbeit Gesagte zurückverweisen und bemerke nur, dass Puls, Respiration und Temperatur auch bei meinen Versuchen wenig von der Norm abwichen. Auch an den Funktionen des Verdauungskanals konnte ich nie etwas Pathologisches auffinden, wenn gleich ich hin und wieder einmal Durchfall, auch nach subcutaner Injektion des Apomorphins, eintreten sah. Die Ernährung litt in keiner Weise; das eine von meinen Versuchsthieren hatte nach 5 Wochen, während welcher Zeit es fast täglich brechen musste, um 2½ Pf. zugenommen. Ebenso wurden die Secretionen, abgesehen von der Salivation, die namentlich bei Einführung des Mittels durch den Mund eintritt, nicht oder wenigstens nur unbedeutend modifizirt. Als Einfluss auf die Centralorgane endlich lassen sich nur die etwas herabgesetzte Reflexerregbarkeit, die Betäubung und die Bewegungsstörungen notiren.

Hinsichtlich des pathologisch-anatomischen Befundes habe ich die zumeist negativ lautenden Angaben Siebert's im Allgemeinen bestätigt gefunden. Ausser kleinen Ecchymosen der Pleura und des Darms, welche noch dazu als Folgen der Vagusdiscision zu betrachten sind, waren pathologische Befunde an dem Inhalte keiner einzigen Körperhöhle zu notiren. Bei dem gleich nach dem Tode obduzirten, durch grosse Apomorphindosen vergifteten Hunde (siehe den 14ten Versuch) fand sich eine circumscripte sehr in die Augen fallende Hyperaemie des Pons Varolii und der zunächst angrenzenden Partieen der Grundfläche des Mittelhirns vor. Wir kommen auf diese nicht uninteressante Beobachtung im II. Theile unter c.) Wirkung des Apomorphins auf den Vagus nochmals zurück.

II. Die Nervenwirkung des Apomorphins.

Im Interesse der Uebersichtlichkeit und logischen Gliederung der über die Wirkung des Apomorphins auf die verschie-

denen Abschnitte des Nervensystems gesammelten Beobachtungen stelle ich letztere in folgenden 4 Unterabtheilungen zusammen:

a) Experimente über den Einfluss des Apomorphins auf die motorischen Nerven.

b) Experimente über den Einfluss des Apomorphins auf die sensiblen Nerven.

c) Experimente über den Einfluss des Apomorphins auf den Nervus Vagus.

d) Experimente über den Einfluss des Apomorphins auf die vasomotorischen Nerven und das vasomotorische Centrum.

---

a) Experimente über den Einfluss des Apomorphins auf die motorischen Nerven.

Die einschlägigen Versuche an Fröschen wurden von mir in der von Bezold[1]) zuerst angegebenen Weise angestellt; jedoch erlaubte ich mir eine im Nachstehenden zu rechtfertigende Modification der erwähnten, zur Zeit durch eine vollkommenere leider nicht zu ersetzenden Methode, indem ich nicht, wie Bezold, 2 gleich grosse Frösche, einen normalen und einen zweiten vergifteten, dazu verwandte, und je einen frei präparirten und in denselben galvanischen Kreis wie der des andern Frosches eingeschalteten Nervus Ischiadicus in demselben Moment electrisch reizte, sondern die beiden Ischiadici desselben Frosches freilegte, die Gefässe an dem einen zu vergiftenden Schenkel, damit das Gift nicht von ihnen resorbirt und durch den ganzen Körper geführt würde, möglichst weit oben unterband, und, nach erfolgter subcutaner Injection in den letzteren Unterschenkel, die electrische Erregbarkeit beider Nerven zu gleicher Zeit prüfte. Dieses abweichende Verfahren dürfte in der erfahrungsmässig feststehenden Thatsache, dass die electrische Erregbarkeit bei verschiedenen, selbst ganz gleich grossen Fröschen eine äusserst verschiedene ist, seine Begründung finden. Lässt

---

[1]) Blöbaum und Hirt: Ueber die Wirkungen des Atropins und Veratrins Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium zu Würzburg. I. Heft p. 12 und 87.

sich auch bei dem eingeschlagenen Verfahren der Fehler nicht ganz vermeiden, so wird er doch voraussichtlich bei zwei mit demselben Centralorgan in Verbindung stehenden Nerven auf ein Minimum reduzirt werden. Der so präparirte Frosch wurde mit seinen Ischiadicis auf zwei Elektroden gebracht, die mit einem Du Bois'schen Schlittenapparat, welcher durch ein mit Chromsäure gefülltes Bunsen'sches Element getrieben wurde, in Verbindung standen. Abwechselnd wurden dann mittelst der Elektroden zuerst die dem Oberschenkel und sodann die dem Unterschenkel entsprechende Nervenstrecke beiderseits gleichzeitig electrisch gereizt. Der Moment dieser Reizung wurde durch Oeffnen und Schliessen des Du Bois'schen Schlüssels in bekannter Weise genau begrenzt, und galt als Maass der Erregbarkeit der grösste Abstand der secundaeren Spirale von der primaeren des Schlittenapparates (ausgedrückt in Millimetern), bei welchem noch die geringste Zuckung erfolgte. Unter den in dieser Weise angestellten Experimenten wähle ich folgende aus:

Siebenter Versuch.

Die in der oben angegebenen Weise präparirten Ischiadici eines Frosches wurden abwechselnd am Oberschenkel und am Unterschenkel auf die Elektroden gebracht.

Normal O bedeutet normaler Oberschenkel,

Normal U bedeutet normaler Unterschenkel;

ebenso die Rubrik: Vergiftet. Die Zeit der jedesmaligen Reizung wird in Minuten ausgedrückt, und zwar so, dass z. B. 10 Minuten bedeutet: 10 Minuten nach der Injection des Apomorphins.

Der Frosch erhält um 10 Uhr 10 Minuten 3 Milligrm. Apomorphium hydrochloratum in den rechten Gastrocnemius injicirt.

Zeit der Reizung nach der Injection.	Normal.		Vergiftet.	
	O.	U.	O.	U.
10 Minuten.	360.	360.	360.	360.
20 „				
30 „				
40 „				
50 „				
60 „				
70 „				

Die Zuckungen erfolgten fortwährend genau bei demselben Rollenabstand, wobei zu bemerken, dass die Schiene des Du Bois'schen Schlittens nur einen Rollenabstand von 360 Millimetern gestattete.

Zeit der Reizung nach der Injection.	Normal.		Vergiftet.	
	O.	U.	O.	U.
80 Minuten.	360.	360.	360.	360.
90 „				
100 „				
110 „				
120 „	Die Zuckungen erolgten fortwährend genau bei demselben Rollenabstand.			
130 „				
140 „				
150 „				
160 „				

Der Versuch wird unterbrochen und nach 70 Minuten wieder aufgenommen.

	Normal.		Vergiftet.	
	O.	U.	O.	U.
230 „	360.	360.	360.	360.
240 „				
250 „	Die Zuckungen erfolgen stets bei 360 Millimeter Rollenabstand.			
260 „				
275 „				

Nochmalige Injection von 2 Milligrm. Apomorphin in denselben Gastrocnemius.

	Normal.		Vergiftet.	
	O.	U.	O.	U.
290 „	360.	360.	360.	360.
305 „				
320 „				
335 „				
350 „				
365 „	Die Zuckungen erfolgen beiderseits exakt bei demselben Rollenabstand.			
390 „				
420 „				
440 „				
455 „				

Der Versuch wird abgebrochen, der Frosch bleibt mit einem feuchten Leinwandläppchen bedeckt liegen. Tags darauf lebt das Thier noch und der Versuch wird um 8 Uhr 38 Minuten fortgesetzt.

Zeit der Reizung.	Normal. O.	Normal. U.	Vergiftet. O.	Vergiftet. U.
8 Uhr 38 Min.	360.	250.	360.	245.
Nach weiteren 12 Min.	360.	240.	360.	235.
22 „	„	„	„	„
32 „	„	„	„	„
42 „	„	„	„	„
55 „	„	„	„	„
67 „	„	„	„	„
80 „	„	„	„	„
100 „	„	„	„	„
115 „	„	„	„	„
130 „	„	„	„	„
145 „	„	„	„	„
160 „	„	„	„	„
175 „	„	190.	„	190.
190 „	„	185.	„	185.
220 „	„	185.	„	185.
250 „	„	170.	„	185.
280 „	„	155.	„	155.
285 „	„	145.	„	145
290 „	„	100.	„	100.

Der Versuch wird unterbrochen; eine Stunde später ist der Frosch todt. Die Gesammtdauer dieses mit demselben Frosch angestellten Experimentes betrug etwa 14 Stunden.

Achter Versuch.

Dieselbe Anordnung. Um 3 Uhr 40 Minuten werden 3 Milligrm. in den rechten Gastrocnemius injicirt.

Zeit der Reizung nach der Injection.	Normal. O.	Normal. U.	Vergiftet. O.	Vergiftet. U.
10 Min.	360.	360.	360.	360.
20 „	„	„	„	345.
30 „	„	„	„	315.
40 „	„	„	„	„
50 „	„	„	„	„
60 „	„	„	„	„

Zeit der Reizung nach der Injection.	Normal.		Vergiftet.	
	O.	U.	O.	U.
75 Min.	360.	360.	360.	305.
90 „	„	„	„	270.
105 „	„	„	„	„
115 „	„	„	„	„
125 „	„	„	„	„
135 „	„	„	„	250.
145 „	„	240.	„	„
160 „	„	„	„	„
170 „	„	„	„	„
185 „	„	„	„	„
200 „	„	„	„	„
215 „	„	„	„	„
230 „	„	„	„	„
240 „	„	230.	„	245.
250 „	„	200.	„	225.
260 „	„	200.	„	225.

Der Versuch wird aufgegeben; der vergiftete Schenkel zuckt entschieden stärker als der normale, was sich auch bei einem 15 Minuten später noch einmal unternommenen Controlversuch bestätigt.

Neunter Versuch.

Die Anordnung ist dieselbe. Um 10 Uhr 20 Minuten werden 5 Milligrm. in den linken Gastrocnemius des Frosches injicirt.

Zeit der Reizung nach der Injection.	Normal.		Vergiftet.	
	O.	U.	O.	U.
10 Minuten	360.	360.	360.	360.
20 „				
30 „				
40 „				
50 „				
65 „				
80 „	Die Zuckungen erfolgen exakt bei Rollenabstand 360 Millimeter.			
95 „				
110 „				
125 „				
140 „				
155 „				
170 „				

Versuch unterbrochen, fortgesetzt nach:

	Normal.		Vergiftet.	
	O.	U.	O.	U.
305 Minuten	360.	360.	360.	360.
320 „				
335 „				
340 „				
355 „				
370 „				

Die Zuckungen erfolgen stets bei Rollenabstand 360.

Da sich durchaus kein Unterschied zwischen den Zuckungen des normalen und denen des vergifteten Schenkels herausgestellt hat, so wird der Versuch aufgegeben.

Fassen wir nun zusammen, was diese Versuche über die Einwirkung des salzsauren Apomorphins auf die motorischen Nerven ergeben, so ist das Resultat ein negatives, gerade deshalb aber für die Vorzüglichkeit des Mittels sprechendes. Bei früheren Versuchen, die ich mit Fröschen anstellte, hatte ich fast stets beobachtet, dass die Thiere diejenige Extremität, in welche eine Apomorphin-Injection gemacht worden war, wie gelähmt nachschleiften; diese Beobachtung brachte mich darauf, dass vielleicht die motorischen Nerven in irgend einer Weise durch das Apomorphin affizirt würden. Dies ist, wie wir gesehn haben, durchaus nicht der Fall; während Morphium im Allgemeinen die Erregbarkeit herabsetzt, verhält sich das in Rede stehende Morphiumderivat vollständig indifferent, und unterscheidet sich der damit in Berührung gebrachte Nerv von dem normalen nicht im Geringsten.

b) Experimente über den Einfluss des Apomorphins auf die sensiblen Nerven.

Im Laufe der Untersuchungen über Apomorphin hatte ich zu verschiedenen Malen den Tuerk'schen Versuch gemacht, um das Verhalten der Reflexerregbarkeit nach Applikation des Mittels im Grossen und Ganzen zu prüfen. Zu diesem Behufe wird ein Frosch befestigt und dann mit der Spitze eines Fusses in so verdünnte Schwefelsäure, dass ein intakter Frosch die Zehen mindestens 5 Sekunden darin lässt, gebracht. In dem

Augenblick, wo Letzteres geschieht, wird ein Metronom in Bewegung gesetzt und dessen Schläge gezählt. Da bei diesen Versuchen auffallenderweise der mit Apomorphin vergiftete Frosch seine Extremitäten ungleich länger in der Lösung liess, als der normale, so fühlte ich mich veranlasst, auch die sensiblen Nerven hinsichtlich ihres Verhaltens gegen Apomorphin zu prüfen. Um hier etwa stattfindende Einflüsse des Letzteren festzustellen, werden beide Ischiadici eines grossen Frosches ihrer ganzen Länge nach frei präparirt und die Gefässe an beiden Schenkeln möglichst nahe ihrem Austritt aus dem Becken unterbunden. Hierauf werden die Oberschenkel so durchschnitten, dass die Beine nur noch durch die Ischiadici mit dem Rumpfe in Verbindung stehen. Ist dies geschehen, so wird der Frosch auf einem Brettchen befestigt, und zwar so, dass eine in dem Brettchen befindliche runde Oeffnung zwischen den gespreizten hinteren Extremitäten zu liegen kommt. Jetzt wird der Frosch mit 1 Milligrm. Strychnin (mittest einer Pravaz'schen Spritze in die Lunge injizirt) vergiftet, um die Thätigkeit der motorischen Nerven zu suspendiren. Der zu dem Versuch nöthige Grad der Vergiftung ist erreicht, wenn der Frosch bei einem leichten Schlag auf das Brettchen den Kopf nach rückwärts wirft und das Auge rasch einzieht.[1]) Hierauf wird ein breiter Kautschukring, um den isolirt vier Elektrodenpaare aus Platindrähten gewickelt sind, und der auf der Spitze einer feststehenden Stange von Eisen, oder besser von Glas, aufsitzt, in die runde Oeffnung des Brettchens hineingeschoben, beides festgestellt, und je ein Ischiadicus so auf zwei Elektrodenpaare gebracht, dass sich das eine Paar am obersten Ende des Nerven, das andere am unteren, dem Muskel nächsten Theile des Nerven befindet. Diese vier Elektrodenpaare sind durch Pohl'sche Wippen mit herausgenommenem Kreuze so untereinander verbunden, dass Inductionsschläge nach Belieben durch die auf den Platindrähten aufliegenden Nervenstrecken geleitet werden können. Ungefähr unter dem mittle-

[1]) E. Pflüger: Ueber die electrischen Empfindungen. Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Bonn. Berlin 1865. p. 154.

ren Stück eines jeden so aufgespannten Nerven befindet sich am Rande der runden Oeffnung des Brettchens befestigt je ein Fläschchen, wovon das eine mit $2^1/_2$ procentiger Apomorphin-Lösung, das andere mit einer gleichstarken Lösung von phosphorsaurem Natron gefüllt ist ($2^1/_2$ procentige phosphorsaure Natron-Lösung erhält nach Kölliker[1]) am längsten die Nervenerregbarkeit, und wirkt am wenigsten schädlich auf die Nervensubstanz ein). Jeder Nerv wird nun mit der unter ihm stehenden Lösung durch ein Wattenbäuschchen, welches mit beiden Enden in die Flüssigkeit taucht und auf dem Nerven reitet, in Contact gebracht. Die Erregbarkeit wird sodann geprüft, indem durch die Elektrodenpaare Induktionsschläge geschickt werden und der Abstand der sekundären Rolle von der primären eines Du Bois'schen Induktionsapparates aufgesucht wird, bei welchem der Frosch durch Auffahren antwortet.[2]) Ich habe nur zwei derartige Versuche gemacht, die ich hier folgen lasse.

Natron C = centraler Theil des mit phosphorsaurem Natron behandelten Nerven;

Natron P = peripherischer Theil desselben.

Apomorphin C = centraler Theil des mit salzsaurem Apomorphin behandelten Nerven;

Apomorphin P = peripherischer Theil desselben.

Die Zahlen bedeuten wieder den Rollenabstand in Millimetern.

Zehnter Versuch.

Nachdem der Frosch mit Strychnin vergiftet ist, werden die Nerven um 10 Uhr 55 Minuten mit den Flüssigkeiten in Berührung gebracht und unter Verstellung der Wippen Inductionsströme abwechselnd durch die centralen und peripherischen Nervenabschnitte geschickt. Es betrug der Rollenabstand, bei welchem noch Zuckung erfolgte, nach:

---

[1]) A. Kölliker: Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte. Virchow, Archiv. Band X. p. 284.

[2]) Siehe: Ueber die physiologischen Wirkungen des essigsauren Morphiums. Mitgetheilt von Dr. Richard Gscheidlen in Würzburg. Leipzig 1868

Zeit der Reizung.	Natron C.	Natron P.	Apomorphin C.	Apomorphin P.
5 Minuten	160.	135.	160.	135.
10 „	145.	135.	145.	90.
20 „	145.	90.	145.	90.
30 „	100.	60.	100.	60.
45 „	100.	40.	100.	40.
60 „	100.	35.	70.	20.
70 „	90.	20.	70.	20.
80 „	80.	20.	60.	10.
90 „	80.	5.	60.	5.
100 „	65.	+—.	55.	+—.

Eilfter Versuch.

Gleiche Anordnung wie bei dem vorhergehenden Versuch. Um 10 Uhr 39 Minuten werden die Ischiadici mit den Lösungen in Verbindung gebracht. Es betrug der Rollenabstand, bei welchem noch Zuckung erfolgte, nach:

Zeit der Reizung.	Natron C.	Natron P.	Apomorphin C.	Apomorphin P.
15 Minuten	175.	140.	175.	140.
25 „	175.	130.	175.	130.
40 „	160.	120.	165.	120.
50 „	150.	110.	150.	110.
60 „	140.	100.	140.	100.
75 „	140.	75.	140.	75.
85 „	135.	70.	135.	70.
100 „	135.	65.	135.	65.
110 „	135.	65.	135.	65.
120 „	135.	65.	135.	65.
140 „	130.	65.	130.	65.
150 „	120.	65.	120.	65.
160 „	110.	65.	110.	65.
180 „	100.	60.	100.	60.
190 „	100.	60.	100.	60.
200 „	95.	50.	95.	50.
210 „	90.	45.	90.	45.
220 „	75.	40.	75.	40.

Zeit der Reizung.	Natron. C.	Natron. P.	Apomorphin. C.	Apomorphin. P.
230 Minuten.	75.	40.	75.	40.
240 „	75.	40.	75.	40.
250 „	75.	40.	75.	40.
260 „	75.	30.	75.	30.
270 „	60.	20.	60.	20.
280 „	60.	20.	60.	20.
290 „	50.	+—.	50.	+—.

Man ersieht aus diesen Versuchen, dass auch hier das Apomorphin keinen nachtheiligen Einfluss auszuüben vermag. Die Erregbarkeit verhält sich mit ausserordentlich geringen Schwankungen bei dem apomorphinisirten Nerven ebenso, wie bei dem mit Natron behandelten. Beide Nerven sterben einfach durch Verdunstung ab.

C. Experimente über den Einfluss des Apomorphins auf den Nervus Vagus.

Um festzustellen, ob die Brechwirkung des Apomorphins auch nach Vagusdurchschneidung eintritt, wurden folgende 3 Versuche angestellt.

Zwölfter Versuch.

Die vorerwähnte Wachtelhündin wurde unter Chloroformnarkose tracheotomirt, eine Canüle mit einem Blasebalg in Verbindung gesetzt und Alles für Einleitung der künstlichen Respiration vorbereitet. Hierauf wurden die Vagi frei präparirt, ein Faden jederseits lose darunter geschoben, und nachdem das Thier aus der Narkose wieder zu sich gekommen war, um 11 Uhr 15 Min. der Vagus beiderseits durchschnitten. Die Narkose liess ich bei sämmtlichen Vagusversuchen vorübergehn, da ich die Beobachtung gemacht hatte, dass die Chloroformnarkose, auch wenn der Vagus intact bleibt, die Brechen erregende Wirkung des Apomorphins aufzuheben vermag. In der bekannten Thatsache, dass beim Chloroformirten das Erbrechen nie während der tiefsten Narkose, sondern, wenn es überhaupt eintritt, stets entweder am Anfange oder Ende der Letzteren statt hat, finde ich ein Analogon hierzu. Um 11 Uhr 20 Min. injicirte ich 2 Centigrm. Apomorphin in die Bauchhaut, lok-

kerte die Fesseln etwas, und leitete, da die Frequenz der Athemzüge nach der Vagusdurchschneidung bedeutend abgenommen hatte, die künstliche Inspiration ein. Letztere wurde sodann bis zur Tödtung des Thieres beständig unterhalten. Um 12 Uhr, nachdem kein Erbrechen eingetreten, wurde abermals eine Injection von 5 Milligramm gemacht, und ebenso um 12 Uhr 30 Min. eine solche von 2 Milligrm., da wieder kein Erbrechen erfolgt war. Auch die letzte Injection blieb erfolglos und wurde das Thier darauf getödtet. Die am nächsten Tage vorgenommene Section lieferte folgendes Resultat: Sämmtliche Organe der Brust- und Bauchhöhle wurden vollständig normal, und der Magen mit einer geringen Menge brauner Flüssigkeit angefüllt befunden. Fehlender Mageninhalt konnte also kein Hemmniss für das Erbrechen abgegeben haben.

Dreizehnter Versuch.

Dem bereits zu zahlreichen Brechversuchen benutzten Pudelhunde wurden nach in der Chloroformnarkose vollzogener Tracheotomie um 11 Uhr 5 Min. beide Vagi durchschnitten, und dann die Halswunde rund um die Canüle vernäht. Gleich nach der Vagusdurchschneidung treten kurze Zeit hindurch krampfhafte Zuckungen der Hals- und Brustmuskulatur auf. Nach vollständig verschwundener Narkose werden um 11 Uhr 25 Min. 4 Milligrm. in die Bauchhaut injicirt, worauf leichte Salivation, jedoch kein Erbrechen eintrat. Um 12 Uhr 2 Min. wurden abermals 6 Milligrm. in die Bauchhaut injicirt, doch erfolgte auch hiernach kein Erbrechen. Um 12 Uhr 32 Min. wurde die Injection einer vergiftenden Dosis von 4 Decigramm bewerkstelligt und das Thier in Freiheit gesetzt. Es trat nun ganz dasselbe Verhalten wie nach vergiftenden Dosen bei intacten Vagis ein: unruhiges Hin- und Herwerfen, heftige Rennbahnbewegungen, Zusammenbrechen, Schwimmbewegungen. Um 12 Uhr 55 Min. wurde der Hund in einen Käfig gesetzt; die unruhigen qualvollen Bewegungen dauerten auch hier fort. Um 1 Uhr wurde der Versuch abgebrochen, nachdem kein Erbrechen erfolgt war. Am nächsten Morgen wurde das Thier todt gefunden und ergab die circa 20 Stunden post mortem gemachte Section auf der Lungenoberfläche mehrfache subpleurale Ecchymosen, ein Zeichen der stattgehabten ungenügenden Respiration, sowie im Magen etwa 1 Ess-

löffel gelbgrünlich-schaumiger Massen. Der Darminhalt war normal, gallig, schleimig beschaffen und das Jejunum enthielt ebenfalls zahlreiche kleine Ecchymosen. Alles Uebrige war normal; das Gehirn nicht hyperämisch, und in den Sinus weder vermehrter Blutgehalt, noch Gerinnsel vorhanden. Die Consistenz des Hirns war normal und nirgends Bluterguss oder Oedem zu constatiren. Die Injectionsstellen zeigten eine nur bis auf die Unterhautfascie gehende grünliche Verfärbung; der aus der Blase entleerte Urin enthielt weder Eiweiss, noch konnte Apomorphin darin nachgewiesen werden.

Vierzehnter Versuch.

Einer Hündin von 7 Kilogrm. Gewicht wurden nach ausgeführter Tracheotomie um 5 Uhr 31 Min. beide Vagi durchschnitten.

5 Uhr 53 Min. war die Chloroformnarkose vorüber; es wurde eine Injection von 4 Milligrm. Apomorphin in die Bauchhaut vorgenommen und wurde dieses Mal während des ganzen Versuches die künstliche Respiration unterhalten. Es erfolgte kein Erbrechen.

6 Uhr 15 Min. wurden weitere 6 Milligrm. Apomorphin in die Rückenhaut injicirt, und da es wieder nicht zum Erbrechen kam, um 6 Uhr 30 Min. 8 Milligrm., welche ebenfalls kein Erbrechen hervorriefen.

6 Uhr 45 Min. wurden 2 Decigrm. (vergiftende Dosis) injicirt; wie hier zu erwarten war, erfolgte abermals kein Erbrechen, das Thier machte trotz der Fesseln unruhige Bewegungen.

Um 7 Uhr Abends wurde die künstliche Respiration ausgesetzt und die Hündin frei gelassen. Das Thier stand zuerst einige Minuten schwankend da und begann darauf zunächst langsam, dann schneller und immer schneller seine Kreistouren. Nach etwa 10 Minuten fiel es lang gestreckt nieder und blieb so liegen. Aufrecht gestellt machte es wieder Manège-Bewegungen und taumelte dabei gegen Tisch und Wände.

7 Uhr 30 Min. wurde der Versuch abgebrochen und das Thier in einen Käfig gethan. Am nächsten Nachmittage lebte es noch und wurde ihm noch einmal (4 Uhr 25 Min.) eine Injection von 6 Milligrm. Apomorphin gemacht, ohne dass Erbrechen eintrat. Ebenso wurde um 4 Uhr 55 Min. nochmals die Injection einer

vergiftenden Dosis von 3 Decigrm. bewirkt, nach deren Applikation das Thier stark betäubt erschien, hin und her schwankte und sich dann niederlegte. Nach etwa 2 Minuten erhob es sich wieder und begann langsame und schwache Kreisbewegungen auszuführen. Nach 15 weiteren Minuten brach es indess plötzlich zusammen und verendete gleich darauf. Etwa 10 Minuten post mortem hatte ich die Schädelhöhle eröffnet und das Gehirn herausgenommen. Es fand sich trotz der sorgfältigsten Untersuchung aller Theile des Gehirns, sowie des Rückenmarkes, ausser einer besonders an der Hirnbasis (Pons Varolii) sich kund gebenden Hyperaemie absolut nichts Pathologisches. Auch die Spinalgefässe waren nur in geringem Grade überfüllt.

Wenn sich nun auch aus dieser Hyperaemie, welche möglicherweise zu einer noch früheren Zeit nach der Applikation des Apomorphins noch um vieles bedeutender gewesen sein konnte und später wahrscheinlich nach und nach wieder ganz verschwindet (man vergl. den Obduktionsbericht zu Versuch 13), vielleicht Benommenheit des Sensoriums, Taumeligkeit und im Allgemeinen unzweckmässige Bewegungen erklären lassen, so fragt es sich doch, ob auch die an sämmtlichen mit Decigrammdosen Apomorphin vergifteten Hunden beobachteten ausgesprochenen Manège- und die eigenthümlichen Schwimmbewegungen hierdurch zu erklären sind. Am allerwenigsten lässt sich aber das Zustandekommen des Erbrechens bei kleinen und mittleren Dosen, sowie das Ausbleiben desselben bei sehr starken Gaben durch die vorgefundene Hirnhyperämie begründen, obgleich es mir mehr als wahrscheinlich ist, dass das Apomorphin zunächst auf die Nervencentra Einfluss hat und von hier aus seine weiteren Wirkungen (: Brechen nach kleinen, Betäubung, Manège- und Schwimmbewegungen nach grossen (toxischen) Dosen:) entfaltet.

d. Experimente über den Einfluss des Apomorphins auf die vasomotorischen Nerven und das vasomotorische Centrum.

Meine Untersuchungen über diese Punkte sind noch weit

davon entfernt, zum vollen Abschluss gelangt zu sein. Ich verfuhr dabei in der Weise, dass ich

1) den Einfluss der subcutanen Apomorphin-Injection auf die Capillaren der auf dem Objekttisch des Mikroskopes ausgebreiteten Froschschwimmhaut untersuchte. Hierbei zeigte sich etwa $^1/_2$ Stunde nach der Injection zuerst eine Verlangsamung, und später eine vollständige Suspension der Circulation. Die Blutkörperchen häuften sich in den Capillaren, nachdem sie allmählich langsamer und langsamer fortbewegt worden waren, an und die Gefässe schienen durch dieselben förmlich verstopft. Niemals jedoch konnte ich, wenn der ganze Apparat bis zum nächsten Tage stehn blieb, bei der dann wiederholten Untersuchung einen wiederhergestellten Kreislauf constatiren. Da nun die Einwirkungen des Apomorphins in nicht toxischen Dosen nie so lange anzuhalten pflegen, so bin ich geneigt, dieses andauernde Unterbrochensein der Circulation der starken Spannung, welcher die Membran zur Untersuchung unterworfen und durch welche die Gefässe nothwendig comprimirt werden mussten, sowie dem austrocknenden Einfluss der atmosphärischen Luft zuzuschreiben. Andere ähnliche Untersuchungsmethoden, wie sie z. B. von Gscheidlen bei seinen Morphin-Versuchen ausgeübt wurden: vorsichtige Eröffnung der Bauchhöhle und (nach erfolgter Injection des Mittels) Betrachtung der Darmgefässe mit der Loupe: dürften ebenfalls wesentlich durch den Reiz der atmosphärischen Luft beeinflusst sein. Stichhaltige Aufschlüsse über die Verhältnisse der Circulation und des Blutdruckes sind

2) allein von der Aufnahme von Blutdruckscurven mittelst des in ein grösseres arterielles Gefäss eingeschalteten Quecksilbermanometers zu erlangen. Da solche Versuche von Siebert in grosser Zahl bewerkstelligt wurden, begnügte sich Verf. mit einem einzigen zur Controle der von genanntem Experimentator gemachten Angaben angestellten Kymographion-Versuch. Ganz übereinstimmend mit Sieberts Beobachtungen blieben die hierbei aufgezeichneten Curven nach der Injection einer starken Apomorphindosis ganz ebenso beschaffen wie vor der Injection

und lässt sich hieraus ein Einfluss des Apomorphins auf die vasomotorischen Nerven also nicht erschliessen.

3) Auch das Verhalten des Apomorphins zu dem Reflexvorgang, der sich bei unvergifteten Thieren nach Reizung sensibler Nerven in einer Steigerung des Mitteldruckes in den Arterien offenbart, wurde bei dem zuletzt erwähnten Versuche beobachtet. Es handelte sich mit andern Worten darum festzustellen, ob durch elektrische Reizung eines beliebigen Nerven des apomorphisirten Thieres noch eine reflektorische Erregung des allerdings noch problematischen vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata statt findet. Zu diesem Behufe wurde nach Einschaltung des Quecksilbermanometers in die Carotis eines Hundes der Ischiadicus frei präparirt, durchschnitten und das centrale Ende an einen Faden angeschlungen durch den Strom gereizt. Es zeigte sich hierbei, dass die Gestalt der auf die Kymographiontrommel aufgezeichneten Curve in Folge der Nervenreizung genau so modifizirt wurde, als wäre der Hund nicht apomorphisirt gewesen, wir sonach einen lähmenden Einfluss genannten Mittels auf den durch das Rückenmark vermittelten Reflexvorgang bez. die Reflexmechanismen anzunehmen nicht berechtigt sind.

III. Versuche über das physiologische Verhalten des Apomorphins zu den quergestreiften und organischen Muskeln.

Um wissenschaftlich festzustellen, ob das Apomorphin auf die Muskeln giftig einwirke, wurden die Gastrocnemii eines Frosches, zu wiederholten Malen auch die Muskelgruppe des Quadriceps femoris zu Myographion-Versuchen benutzt, und diese Experimente in der Weise angestellt, dass entweder a) zunächst eine normale Muskelcurve mit dem Myographion aufgenommen, in den anderen Unterschenkel desselben Frosches, dessen einer Gastrocnemius soeben die normale Curve geliefert hatte, eine Apomorphinlösung gespritzt, und 10, 20, 30 Minuten nach Applikation des Apomorphins auch der zweite Gastrocnemius in den als Froschunterbrecher bekannten Apparat einge-

spannt und zur Zeichnung von Curven auf die berusste Trommel eines Regulateur Foucauld benutzt, oder b) der Versuch in der Weise modificirt wurde, dass ich von zwei möglichst zu gleicher Zeit präparirten Gastrocnemius-Muskeln den einen in $2^1/_2$ procentige Apomorphin-, den andern dagegen in eine 0,25 procentige Kochsalz-Lösung (als eine organische Stoffe besonders gut conservirende Verdünnung) brachte und 10, 20, 30 Minuten später mittelst der oben erwähnten Vorrichtungen von beiden Muskeln Curven aufnahm. Das Gesammtergebniss dieser Prüfungen war kurz folgendes: Sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Art der Versuche unterschieden sich die Apomorphin-Curven im Allgemeinen von den normalen in keiner Weise. Geringe Schwankungen in der Hubhöhe traten allerdings ein, indess geschah dies eben so oft zu Gunsten, als zum Nachtheil des Apomorphins, und ist es hiernach wohl mehr als wahrscheinlich, dass es sich hierbei im Wesentlichen nur um den Einfluss einer bei der Praeparation etwa stattgehabten geringen Zerrung der Muskelfibrillen oder vielleicht auch um das Bestehen einer geringeren elektrischen Erregbarkeit des einen oder andern Muskels handelte. Hiernach schien es mir in der That überflüssig zur Illustration dieser vollständig negativen Ergebnisse meiner Abhandlung lithographirte Muskelcurventafeln beizufügen.

An diese letzten Versuche reihen sich zweckmässig die von mir gemachten Herzversuche an. Zur Prüfung der etwaigen Wirkung des Apomorphins auf die Herzmuskulatur selbst wurde ein Frosch gefenstert, das Pericardium eröffnet und nachdem zuvor die normale Pulszahl festgestellt war, Apomorphin-Lösung auf das Herz geträufelt, und hierauf der Puls abermals gezählt. Die Schwankungen waren dabei selbst nach stundenlanger Einwirkung so gering, dass sie um so weniger in Betracht kommen können, als der sich nach längerer Zeit gewiss geltend machende Einfluss des Luftreizes auf das freigelegte Herz sehr wesentlich mit in Anschlag zu bringen sein dürfte. Ebenso konnte ich durch direkte Injection des Apomorphins in die Vena femoralis weder Beschleunigung noch Verlangsamung des Pulses hervorrufen, zum Unterschied vom Morphin, welches

nach den Untersuchungen von Ambrosoli[1]) mit der inneren Herzfläche in Berührung gebracht Herzstillstand erzeugen soll. Es unterliegt somit wohl kaum einem Zweifel, dass von einer Einwirkung des Apomorphins auf die quergestreiften und organischen Muskeln (Herz) keine Rede sein kann.

Die Ergebnisse vorstehender Untersuchungen lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1) Das Apomorphin zeigt von denen des Morphins, von welchem es sich nur durch ein Minus von 2 H und 1 O unterscheidet, diametral verschiedene physiologische Wirkungen. In kleinen Dosen ist das Apomorphin ein Brechmittel und hat die betäubenden Eigenschaften des Morphins vollständig eingebüsst.

2) Die Brechdosen des Apomorphins betragen nach den von Siebert (nur subcutane Injection) und mir selbst angestellten Versuchen für Hunde

a) bei subcutaner Injection 1 bis 2 Milligrm.,

b) per os beigebracht 3 bis 4 Centigrm.,

c) per anum eingeführt 6 Centigrm.,

d) auf die Zungenschleimhaut applizirt 1 bis 2 Centigrm.,

3) Bei grossen Dosen (subcut. Injection von über 1 Decigrm.) fällt die Brechwirkung des Apomorphins fort. Anstatt derselben zeigen die damit vergifteten Thiere einen geringen Grad von Betäubung, Schwäche der hinteren Extremitäten und auffallende als Manège- und Schwimmbewegungen zusammenzufassende Motilitätsstörungen.

4) Die toxisch-lethale Dosis des Apomorphins ist bei (subcutan injicirt) 2 Decigrm. für intakte Thiere noch nicht erreicht. Nach Injection von 3 Decigrm. starb das Versuchsthier allerdings binnen 15 Minuten (siehe Versuch 14); es fragt sich jedoch, ob dasselbe, da es bereits über 24 Stunden mit durchschnittenen Vagis gelebt hatte, nicht auch ohne Apomorphin zu Grunde gegangen wäre, eine Annahme, die um so mehr gerechtfertigt erscheint, als ich einem andern Hunde bei gleichfalls durchschnittenen Vagis 4 Decigrm. injicirte (siehe Versuch 13), ohne den Tod herbeizuführen.

---

[1]) Schmidt's Jahrbücher, Band 93, pag. 31.

5) Ausser bei grossen Dosen kommt die Brechwirkung des Apomorphins auch während der completen Chloroformnarkose in Wegfall.

6) Ein Einfluss des Apomorphins auf die motorischen Nerven ist nicht nachweislich.

7) Ebenso beeinflusst das Apomorphin die sensiblen Nerven nicht.

8) Nach der Vagusdurchschneidung kommt die Brechwirkung des Apomorphins weder bei kleinen noch bei grossen Dosen zur Geltung.

9) Ein Einfluss des Apomorphins auf die vasomotorischen Nerven lässt sich mit Hilfe des Kymographions nicht nachweisen.

10) Das Apomorphin zeigt keinerlei lähmenden Einfluss auf den durch das Rückenmark vermittelten Reflexvorgang von den sensiblen Nerven auf das vasomotorische Centrum in der Medulla oblongata.

11) Die Curve des apomorphisirten Froschmuskels wird in keiner Weise modificirt.

12) Das Apomorphin in kleinen Dosen ist als das ungefährlichste Brechmittel allen übrigen Emeticis vorzuziehen.

Lebenslauf.

Geboren am 17. Juli 1845 zu Schwedt a. d. Oder (Provinz Brandenburg) als zweiter Sohn des dortigen Arztes Dr. Otto Quehl und meiner lieben Mutter Alma Quehl, geb. Teuscher, genoss ich, evang. Confession, ebendaselbst den ersten Schulunterricht. Nach späterem mehrjährigen Aufenthalt auf dem Gymnasium zu Prenzlau in der Ukermark kam ich nach Königsberg in der Neumark und verliess das dortige Gymnasium Ostern 1868 mit dem Zeugniss der Reife, um zunächst ein Jahr in Halle, darauf eben so lange in Berlin und schliesslich wieder in Halle zu studiren, wo ich am 8. August 1870 das Tentamen physicum und am 26. und 27. Juli 1872 das Examen rigorosum bestanden habe.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen resp. Kliniken folgender Herren: Prof. A. Volkmann, R. Volkmann, Weber, Olshausen, Gräfe, Welcker, Knoblauch, de Bary, Giebel, Dr. Koehler, Dr. Kohlschütter; Prof. Reichert, Du Bois-Reymond, Schneider. Allen diesen Herren spreche ich hiermit meinen herzlichsten Dank aus.